

ANTIALLERGIC AGENT USING ENTERIC CAPSULE

Patent number: JP11199495
Publication date: 1999-07-27
Inventor: SHIMADA TAKASHI; OHASHI KAZUTOMO; NOUMI TAKAO; YAMAMOTO TETSUO; HARUHARA HIDEKI; OZAKI TOSHIO; YOSHIKADO MASATOMO; MIZUTANI KATSUSHI
Applicant: NICHINICHI SEIYAKU KK; MORISHITA JINTAN CO
Classification:
- **international:** **A61K9/48; A61K35/74; A61K9/48; A61K35/66;** (IPC1-7): A61K35/74; A61K9/48
- **europaen:**
Application number: JP19980014881 19980110
Priority number(s): JP19980014881 19980110

Report a data error here

Abstract of JP11199495

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an oral antiallergic agent which is applied to a drug delivery system and shows high effect at a small amount of it. **SOLUTION:** By enclosing Lactobacilli having antiallergic effect with enteric capsules, the inhibitory effect on the allergy such as anaphylactic reaction is obtained by a small amount of it. As the Lactobacilli, one or more than two kinds of Lactobacilli belonging to the genera Enterococcus, Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus, Leuconostoc, Pediococcus or Lactococcus and their subgenera are illustrated.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

特開平11-199495

(43) 公開日 平成11年(1999) 7月27日

(51) Int.Cl.^aA 6 1 K 35/74
9/48

識別記号

A B F

F I

A 6 1 K 35/74
9/48A B F A
F

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平10-14881

(22) 出願日 平成10年(1998) 1月10日

(71) 出願人 591246849

ニチニチ製薬株式会社

三重県阿山郡大山田村大字富永239番地の
1

(71) 出願人 000191755

森下仁丹株式会社

大阪府大阪市中央区玉造1丁目1番30号

(72) 発明者 嶋田 貴志

三重県上野市荒木336-1 第3 荒木コー
ポ201号

(72) 発明者 大橋 一智

三重県上野市桑町1418-6 ワシントンコ
ーポラス306号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腸溶性カプセルを用いた抗アレルギー剤

(57) 【要約】

【目的】 ドラッグデリバリーシステムを応用した、少量で効果の高い経口抗アレルギー剤を提供する。

【構成】 抗アレルギー作用を有する乳酸菌を腸溶性カプセルに封入することによって、少量で、アナフィラキシー反応のようなアレルギーの抑制作用がえられる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】乳酸菌菌体もしくはその処理物を腸溶性カプセルの中に封入することとを特徴とする抗アレルギー剤
 【請求項2】乳酸菌がエンテロコッカス属、ラクトバチラス属、ビフィドバクテリウム属、ストレプトコッカス属、ロイコストック属、ベディオコッカス属、ラクトコッカス属及びそれらの亜属に属する1種又は2種以上の乳酸菌であることを特徴とする請求項1記載の抗アレルギー剤

【請求項3】抗アレルギー作用がI型アレルギー反応を抑制するものである請求項1記載の抗アレルギー剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は抗アレルギー作用のあることが知られている乳酸菌を腸溶性カプセルに封入することによって、少量で効率の良いアレルギー抑制効果を得ることができる抗アレルギー剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年、アレルギー性疾患は増加の一途をたどっている。特にアレルギー性鼻炎、花粉症及びアトピー性皮膚炎など、即時型アレルギーが大きく関わる疾患に罹患する人が増加している。その原因として、杉など針葉樹林の花粉の増加、地面がアスファルトに覆われたことによる花粉の地面への吸着量の低下、ディーゼル煤煙等の化学物質の増加などの環境要因、また、気密性の高い家屋が多いことによるダニ類及び真菌類の増加が考えられている。さらにはストレスや食生活、生活様式の変化などの、原因の一つ以上が係わることによってアレルギー性疾患が増加していると推測される。

【0003】一方、アレルギー症状を示す患者の増加に伴い、アレルギー反応を抑制するための医薬品の売上も年々増加している(BioIndustry Vol.13 No.12 42-50 (1996))。アレルギーを抑制する作用機序についてもヒスタミンなどの化学伝達物質の遊離を防ぐもの、化学伝達物質の結合する受容体と拮抗作用を示すものなど多様化している。市場規模については目下、構造的状態になっているが、新しい作用機序の新薬の登場などで拡大するものとみられている。ちなみに抗アレルギー剤の開発が盛んになり始めた1985年の市場は250億円以下であったが、10年後の1995年には1440億円と6倍近い伸び率を示している。なかでも、抗アレルギー薬で、現在主流となっているものが抗ヒスタミン剤であり、市場の7割を占めている。

【0004】しかし、抗ヒスタミン剤はアレルギー反応を抑制するだけでなく中枢神経系にも作用するため、ほとんどの場合に眠気、倦怠感の副作用が生じる。この副作用によって、昼間の活動を妨げ、日常生活に影響がでる場合が多々ある。このほかの作用機序を示す薬剤も、肝臓に対する障害があるものや、心臓血管系の障害など、投与中止要因となる副作用を有するものが多い。

【0005】最近の医薬品などの研究において、新薬を開発することのほかに、薬剤をいかに効率よく体内の必要な場所に輸送できるかという研究がなされている。その考えに基づきドラッグデリバリーシステムという分野ができ、注目を浴びている。この分野では、薬剤の動態を制御することによって最小必要量の薬剤で十分な効果が得られるように、その薬剤の特性に適合した投与方法、投与剤型の研究・開発が行われている。そのドラッグデリバリーシステムの考え方に基いて作製されたものの一つが腸の中で溶解し、体内への吸収を高める腸溶剤である。

【0006】薬剤の投与方法としては経口投与が一番好ましいが、薬剤が消化管を通ることにより生じる物理的・化学的な刺激によって変性又は分解される場合がある。そのため、効果がみられるための有効投与量が、静脈内又は筋肉内投与と比較して増加する傾向がある。

【0007】乳酸菌の一種には、抗アレルギー作用、特に抗アピナフィラキシー作用があることが証明されており、それに対する特許出願も行われている(特願平9-240451号)。

【0008】腸溶剤に乳酸菌を封入した薬剤は存在しているが、その薬剤のほとんどは生きた乳酸菌による整腸作用をうたったものである。その薬剤の開発の焦点は、いかに乳酸菌を生きたまままで腸に到達させるかである。現在、抗アレルギー作用を目的とした乳酸菌を腸溶剤に封入した商品はない。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】アレルギーの治療に用いられる抗アレルギー剤は症状が発現してから服用するよりも、予防目的で発現する前から継続的に服用することが通常である。しかし抗アレルギー剤の副作用である眠気、倦怠感が服用期間中継続するため、日常生活に大きな影響を生じる。

【0010】この問題に対し、本発明は、副作用がなく、抗アレルギー作用を有する乳酸菌又はその処理物を用い、少量の服用で効果を示す薬剤を提供することを目的とする。

【0011】

【課題を解決するための手段】抗アレルギー作用を有する乳酸菌又はその処理物は、市販されている薬剤とは違い穏やかな作用を示すため、比較的多量に投与する必要があった。

【0012】そこで該乳酸菌処理物を腸溶剤に封入し、少量で抗アレルギー作用がみられるかを検討したところ、約1/10の投与量で乳酸菌処理物と同等の効果がみられることが判明し本発明を完成させた。

【0013】この発明で用いる溶菌酵素はアクチナーゼ、ザイモリアーゼ、キタラーゼ、リゾチーム、ムタノリン、アクロムペプチダーゼなど、細菌類を溶菌するために普遍的に用いられるものであれば種類を問わず、

1種類以上の酵素を混合しても可能である。また、溶菌した後、細胞の内容物を完全に抽出する目的で熱処理を行う。熱処理条件としては、100℃以上であればかわないが、抽出効果を考えるとオートクレーブ処理のできる温度帯が望ましい。

【0014】本発明に用いる腸溶性カプセルの製造方法としては、内容物に乳酸菌又はその処理物の油脂（融点30℃以上）懸濁物を用いて、従来のソフトカプセルの製造法が適用できる。そのような製造法としては、カプセル皮膜シートを用いて、ロータリー式充填機で内容物を封入し、カプセル製剤を成型する方法、又は滴下法により、シームレスカプセルを製造する方法が挙げられる。

【0015】カプセルへの腸溶性の付与には、ゼラチンに腸溶化剤を配合した皮膜を用いてカプセル充填を行う方法、又は、通常のゼラチン皮膜の外側に腸溶性コーティングを行う方法のいずれかを用いることができる。

【0016】配合する腸溶化剤としてはベクタン、アルギン酸、セルロース類（例えば、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレートなど）、メタクリル酸コポリマーなどが挙げられ、腸溶性コーティング剤としてはメタクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、シェラックなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。またコーティングは、公知の方法で行うことができる。

【0017】使用量は、症状、年齢などにより異なるが、菌体抽出物量として1日0.002~0.1g/kgを通常成人に対して1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【0018】指標に用いた能動型皮膚アナフィラキシーは、Ⅱ型アレルギーの反応の全ての流れをみたものである。つまり体外から来た抗原は、抗原提示細胞に取り込

(1) 塩類溶液:	MgSO ₄ · 7H ₂ O	11.5 g
	FeSO ₄ · 7H ₂ O	0.68 g
	MnSO ₄ · 2H ₂ O	2.4 g
	蒸留水	100 ml

【0022】実施例2。（腸溶性カプセル製剤の作製）カプセル皮膜形成溶液および内容物溶液をそれぞれ、表1に示した組成で混合することによって調製した。次に、それらをシームレスカプセル充填機（森下仁丹株式会社製）

まれた後、T細胞、さらにB細胞に刺激を与え、抗原特異的なIgEの産生を促す。このIgEが肥満細胞についた後、再び同一抗原が体内に入ると、肥満細胞からヒスタミンなどの化学伝達物質が放出され、アナフィラキシー反応をおこす、という一連の流れを実験系として再現している。

【0019】

【実施例】以下実施例を示すが、本発明はこれらの実施例の記載によって何ら制限されるものではない。

【0020】実施例1。（エンテロコッカスの培養・処理）

エンテロコッカス・フェカリス(Enterococcus faecalis) NF-1011（微工研菌寄第12564号）を以下に示す組成のロゴザ液体培地に接種し（菌数：10⁶個/ml）、37℃で10~16時間培養し、生菌数約10⁹個/mlの培養液を得た。得られた培養液を12,000rpmで20分間遠心分離して集菌し、蒸留水で2回洗浄して菌体を得た。この菌体を蒸留水で懸濁し、ムタノリシンを終濃度30μg/ml量添加し、37℃で4時間処理後、110℃で10分間加熱した。この菌体懸濁液を、凍結乾燥法で乾燥処理して乾燥処理菌体標品（以下菌体標品）を得た。

【0021】ロゴザ液体培地の組成を示す。

トリアチケース	10 g
酵母エキス	5 g
トリアトース	3 g
リン酸-カリウム	3 g
リン酸二カリウム	3 g
クエン酸三アンモニウム	2 g
ツイーン80（界面活性剤）	1 g
グルコース	20 g
システイン塩酸塩	0.2 g
塩類溶液（1のとおり）	5 ml
蒸留水	1000 ml
（pH7.0に調整、121℃で15分間加熱滅菌）	

を用いて、乳酸菌を含有した腸溶性カプセル製剤を製造した。

【0023】

表1

	成 分	比 率
カプセル皮膜形成溶液 (40%)	・ゼラチン ・グリセリン ・ペクチン	53% 40% 7%
内容物溶液 (60%)	・硬化油脂 ・実施例1で作製した 乾燥死菌体 ・レシチン	73% 20% 7%

【0024】実施例3. 能動型皮膚アナフィラキシー反応

5週齢のBALB/c系雌性マウス(日本SLC株式会社)を各群7匹づつ3群に分け、1群には対照群として生理食塩水のみを、次の1群には実施例1で作製した菌

表2

群名	投与試料	投与量 (mg/匹)
対照群	(生理食塩水)	—
菌体群	菌体標品	60
腸溶群	腸溶性カプセル製剤	60 (菌体標品換算7)

体標品を60mg/匹、さらにもう1群は、実施例2で作製した腸溶性カプセル製剤を60mg/匹(菌体標品換算7mg/匹)それぞれ実験終了日まで28日間経口投与した。群構成を表2に示す。

【0025】

【0026】実験14日目に卵白アルブミン(以下OVA)を生理食塩水に溶解し、マウス1匹当たり1mgを両大腿部に筋肉内投与して感作した。実験28日目に1%エバンスブルー(シグマ)を各マウスの尾静脈から0.06ml投与した。その直後にエーテル麻酔下で左右の側部に生理食塩水で600μg/mlに調製したOVAをそれぞれ0.05mlずつ皮下投与して惹起した。

【0027】惹起30分後に二酸化炭素ガスで致死させ、側部の皮膚を剥離した。惹起部位の色素斑を切り取り、それぞれを小さく切り刻み、アセトン:0.5%硫酸ナトリウム=7:3の割合で混合した溶液3mlに入れ、室温で24時間振盪して色素を抽出した。これを遠心分離(3,000rpm、10分)して得られた上清の吸光度を波長620nmで測定した。

【0028】その結果を図1に示す。菌体標品を腸溶剤に封入することで、アレルギー抑制作用は増強され、菌体換算で約10分の1であっても、菌体単独の効果とほぼ同様の抗アレルギー作用がえられることが判った。

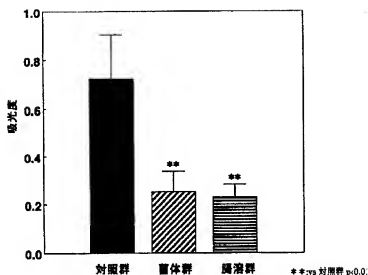
【0029】

【発明の効果】副作用が無く、穏和な抗アレルギー作用を示す乳酸菌または処理物を腸溶性カプセルに封入する事により、少量で効果がみられる効率のよい抗アレルギー剤とすることができる。また、この腸溶剤を花粉などの抗原に感作される前から服用することで花粉症などの罹患時期の判明しているアレルギー反応を、副作用なく効率的に予防することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】能動型皮膚アナフィラキシー反応の強さを吸光度で表した図である。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 能味 堂郎
 三重県阿山郡伊賀町大字柘植町3353-1
 アーバンライフ柘植308号

(72)発明者 山本 哲郎
 三重県阿山郡阿山町大字円徳院1406-69

(72)発明者 春原 秀基
 大阪府大阪市中央区玉造1丁目1番30号
 森下仁丹株式会社内

(72)発明者 小崎 敏雄
 大阪府大阪市中央区玉造1丁目1番30号
 森下仁丹株式会社内

(72)発明者 吉門 正智
 大阪府大阪市中央区玉造1丁目1番30号
 森下仁丹株式会社内

(72)発明者 水谷 勝史
 大阪府大阪市中央区玉造1丁目1番30号
 森下仁丹株式会社内